

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①⑪ N° de publication :

2.074.674

(A n'utiliser que pour
le classement et les
communiqués de reproduction.)

①⑫ N° d'enregistrement national

70.01517

(A utiliser pour les paiements d'annuités
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①⑬

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②②

Date de dépôt..... 16 janvier 1970, à 14 h 7 mn.

④①

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 40 du 8-10-1971.

⑤①

Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 c 143/00.

⑦①

Déposant : Société dite : SIMAFEX, résidant en France.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④

Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, Paris (9).

⑤④

Dérivés de sulfamides.

⑦②

Invention de :

③③

③②

③①

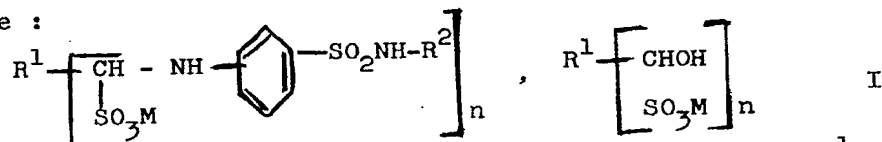
Priorité conventionnelle :

Les sulfamides, doués de propriétés thérapeutiques intéressantes, sont difficiles à administrer. La plupart et surtout les plus actifs d'entre eux sont peu solubles. Leurs sels de sodium se dissolvent dans l'eau mais donnent des solutions trop alcalines pour être administrées à l'homme, le pH atteignant et dépassant 9. Dans les brevets N° 89I 637 et 892 554, on propose d'augmenter la solubilité des sulfamides en les combinant, mole à mole, à des aldéhydes bisulfites. On ne peut ainsi dissoudre que quelques mg environ de sulfamide par litre.

On a maintenant réussi, suivant l'invention, à obtenir des solutions de sulfamides très concentrées, dépassant parfois 500 g par litre et atteignant couramment 200 g par litre à température ambiante, soit 1000 fois la solubilité obtenue dans les brevets précités, tout en ayant un pH voisin de 7.

On a en effet trouvé que de la combinaison de deux moles de monoaldéhyde bisulfite (ou d'une mole de dialdéhyde bisulfite) et d'une mole de sulfamide résulte un dérivé nouveau, très soluble dans les solvants désirés à un pH neutre et qui a les propriétés pharmacologiques du sulfamide dont il dérive.

L'invention a donc pour objet des dérivés de sulfamide de formule :



dans laquelle n est un nombre entier, M un métal alcalin, R^1 a une valence égale à la valeur de n et est un groupe alcoyle, furfuryle, pyridinyle, aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants halogènes, alcoyle, alcoxy, parahydroxy ou métahydroxy par rapport à l'une de ses liaisons au reste de la molécule ou un groupe polyvalent dérivant des groupes monovalents précités, R^2 est l'hydrogène ou un groupe pyrimidyle disubstitué par des substituants alcoyle, alcoxy, hydroxy ou par des halogènes, un groupe pyridazinyle, thiofurazannyle, thiazolyle ou thiadiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants précités.

De préférence, n est égal à un ou à deux, M est avantageusement le sodium.

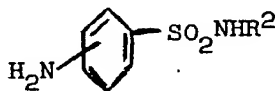
De même, les radicaux alcoyle, les portions alcoyliques des radicaux alcoxy et les substituants polyvalents qui leur correspondent figurant dans la définition précitée sont avantageusement des radicaux inférieurs, notamment en C_{1-12} .

Il vaut mieux en général que R^1 soit un groupe aryle, notamment un groupe phényle.

Mais, à l'inverse, quand R^2 est l'hydrogène, la gamme des groupes R^1 peut s'étendre également à l'hydrogène et au radical X^3C- , X étant un halogène, notamment le chlore.

Les dérivés ainsi obtenus sont non seulement bien solubles dans l'eau, mais aussi souvent dans le sulfoxyde de diméthyle, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le phosphate de triméthyle.

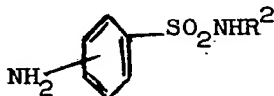
On a obtenu d'excellents résultats avec les composés dans lesquels $R^1-(CHO)_n$ est l'acétaldéhyde, la vanilline, le furfural, le parachlorobenzaldéhyde, le métachlorobenzaldéhyde, le 2, 4-dichlorobenzaldéhyde, le téréphtaldéhyde, le pipéronal, le 3,7 - diméthyl - 7 hydroxy octanal, le parafluorobenzaldéhyde, le glutaraldéhyde, un pyridine - carboxaldéhyde, l'isobutyraldéhyde, le pivaldéhyde ou le glycinaldéhyde et



est le sulfanilamide, le N1 - (6 - chloro 3 - pyridazinyl) sulfanilamide, le N1 - (4, 6 - diméthyl - 2 - pyrimidyl) sulfanilamide, le N1 - (5 - méthyl 1, 3, 4 - thiadiazole 2 yl) sulfanilamide, le N1 - 2-thiazolylsulfanilamide, le sulfaméthylthiazole, le sulfaéthylthiazole ou le N1 (6- méthoxy - 3 pyridazinyl) sulfanilamide.

On peut caractériser ces produits par leur procédé de préparation et par leur masse moléculaire déterminée par cryoscopie, ainsi que par leur solubilité dans les solvants précités, notamment dans l'eau.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés de formule I précitée, caractérisé en ce qu'on fait réagir une mole d'un sulfamide de formule :



II

sur $\frac{2}{n}$ moles d'aldéhyde bisulfite de formule :



III

n, M, R^1 et R^2 ayant les significations données ci-dessus.

On effectue de préférence cette réaction en solution aqueuse, entre 50°C et 105°C, suivant les aldéhydes et les sulfamides engagés.

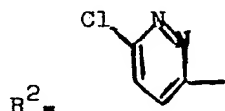
Il est avantageux d'ajuster ensuite le pH qui se trouve souvent acide (pH allant de 4, 5 à 7) à la neutralité, parce que cela ne nuit pas à la solubilité, donne les conditions les plus recherchées pour l'administration du médicament et en favorise la stabilité.

L'invention vise également une composition thérapeutique ayant notamment une activité antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé I en solution dans un solvant pharmaceutiquement acceptable.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans tous ces exemples, la réaction est effectuée dans un tricol rodé en pyrex, muni d'un agitateur central, d'un thermomètre plongeant, d'un réfrigérant à reflux et d'une électrode de verre combinée, reliée à un pHmètre.

Exemple 1 -

20



On dissout 40 g de soude dans 100 g d'eau distillée. On y fait passer la quantité théorique de gaz sulfureux (pH 4,7), puis on ajoute, à température inférieure à 35°C une solution de 1 mole de vanilline dans 1.500 g d'eau à 80°C.

À la solution obtenue, on ajoute à 40°C 0,495 mole de N₁-(6-chloro 3-pyridazinyl) sulfanilamide. On porte en 30 minutes à léger reflux. Le sulfamide est alors dissous. On ajuste le pH, qui est alors de 5,5 à 7. On refroidit, filtre et évapore dans des conditions douces, sous vide (ou par lyophilisation ou encore par atomisation).

On obtient une masse jaune foncé dont la couleur déterminée à 410 μm en cuve de 1 cm et sur la solution à 33% est de 99 au photocolorimètre Lange. La solubilité du produit, à pH 5,4 est de 53 g par 100 g d'eau à 20°C et de 76 g par 100 g à 60°C à pH 7.

Masse moléculaire par cryoscopie : 798,40 calculée : 779,2

Exemple 2 -

À la place de la vanilline utilisée à l'Exemple 1, on peut utiliser une mole d'acétaldéhyde dissoute dans son poids d'eau.

Etant donné la volatilité de l'acétaldéhyde, il est nécessaire

de vérifier par des réactifs appropriés l'excès éventuel du bisulfite.

La dissolution a lieu à 80°C ; le pH descend à 4,7. On ajuste le pH à 6,9 filtre sur noir de carbone et évapore comme à l'exemple

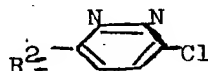
5 1.

On obtient une masse jaune foncé extrêmement hygroscopique donnant des solutions à 33 % stables dont la coloration à 410 μ m est de : 5 et dont la solubilité est supérieure à 200 g par 100 ml d'eau.

10 Exemple 3 -

A la place de la vanilline utilisée à l'Exemple 1, on peut utiliser une mole de furfural introduite goutte à goutte sans dilution. La réaction est terminée à 60°C. Le pH est de 4,65. On l'ajuste à 6,85 et on obtient, en opérant comme à l'Exemple 1, une masse ambrée, dont la solubilité dans l'eau est supérieure à 200 g par 100 ml à 4°C.

Exemples 4, 5 et 6 -

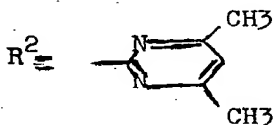


20 On ajoute à 52,5 g d'une solution de bisulfite de soude, obtenue en absorbant 102,5 g de SO₂ dans 197,5 g d'une solution de soude à 32,4 %, 50 ml d'eau et 0,2 mole de parachlorobenzaldéhyde à l'état fondu. Cette solution qui cristallise à 63°C est portée à 67°C et on y ajoute 0,1 mole de sulfachlorpyridazine [N₁-(6-chloro-3-pyridazinyl) sulfanilamide]. La dissolution est très rapide à partir de 100°C. On ajuste le pH à 7. Après filtration et évaporation, on obtient une masse jaune pâle soluble dans l'eau et dans le sulfoxyde de diméthyle, à raison de plus de 200 g par 100 ml à 4°C et de 100 g par 100 ml à 20°C respectivement.

30 Le même procédé réussit avec le métachlorobenzaldéhyde ou le 2,4-dichlorobenzaldéhyde et la sulfachlorpyridazine. La solubilité dans l'eau est supérieure à 200 g par 100 ml à 4°C.

Exemple 7 -

35



n = 1

Dans une solution de bisulfite de soude, obtenue à partir de 24,2 g d'une solution de soude à 33,1 %, on coule sous agitation

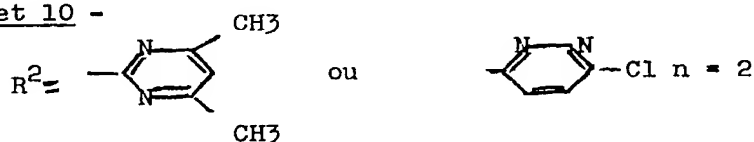
40 19,2 g de furfural fraîchement distillé entre 30 et 40°C. On ajoute

alors 27,6 g de N₁- (4,6-diméthyl-2-pyrimidyl) sulfanilamide.
La dissolution a lieu à 86°C. Le pH est de 6,3. Par évaporation,
on obtient un produit jaune d'aspect cristallin soluble dans l'eau
et le sulfoxyde de diméthyle à froid. Masse moléculaire par cryosco-
pie : 637,6 calculée : 660,3

Exemple 8 -

On remplace le furfural de l'exemple 7 par la vanilline, on
obtient alors une masse jaune vif dont la couleur en solution à
33 %, à 410 μm au photocolorimètre Lange est de 98. Masse molécu-
laire par cryoscopie : 772,8 calculée : 772,8 . Solubilité dans
l'eau supérieure à 150 g par 100 ml à 4°C.

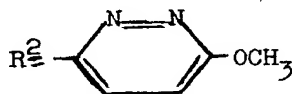
Exemples 9 et 10 -



15

A 55 g d'une solution de bisulfite de soude (0,2 mole), on
introduit, en 15 minutes, 13,41 g de téréphtalaldéhyde entre 40 et
50°C. La masse cristallise et on porte à 57°C pour obtenir la dis-
solution de la combinaison bisulfitique. On ajoute alors 27,8 g de
sulfadimérazine ou 0,2 mole de N1-(6-chloro -3 pyrimidyl)sulfani-
lamide. La dissolution a lieu à 101°C et le pH est de 5,25. On
l'ajuste à 7 et traite comme dans les exemples précédents pour
obtenir une masse cristalline gris vert soluble à 200 g par 100 ml
dans l'eau à 80°C et à plus de 100 g par 100 ml à 4°C.

25 Exemple 11 -



A une solution de 0,05 mole de bisulfite de soude, on ajoute
une solution de 7,6 g de vanilline dans 152 g d'eau à 50°C.

30 On ajoute alors 0,025 mole de N₁- (6-méthoxy-3 pyridazinyl)
sulfanilamide. La dissolution est complète à 75°C. On amène le pH
à 7 par addition de 4,0 g d'une solution de soude à 32,43 %.

Par concentration, on obtient une masse jaune vif soluble à
plus de 135 % dans l'eau à 4°C.

35 Exemple 12 -



A 0,2 mole de la solution de bisulfite utilisée à l'exemple 9,
40 on ajoute une solution de 30,4 g de vanilline dans 297,5 ml d'eau.

On ajoute alors 27,03 g de N_1 -(5-méthyl 1,3,4-thiadiazole 2 yl) sulfanilamide, la dissolution est totale à 66°C. Après traitement comme ci-dessus, on obtient une masse jaune foncé, dont la couleur au photocolorimètre Lange en cuve de 1 cm et sur une solution à 5 33 % est de 98. La solubilité est de 130 g par 100 ml à 60°C.

Exemple 13 -



- 10 On fait absorber 51,3 g de SO_2 par une solution de 32 g de soude dans 64,7 g d'eau. On y ajoute une solution à 50 % de 0,8 mole d'acétaldéhyde puis 0,4 mole de N_1 -2 thiazolylsulfanilamide. La dissolution est complète à 92°C.

En traitant comme aux exemples précédents, on obtient une
15 masse beige.

Exemple 14 -

- On fait absorber 51,3 g de SO_2 par 96,7 g de solution de soude à 33,1%. On ajoute alors, à 31°C une solution de 0,8 mole d'acétaldéhyde à 50 %. On contrôle l'excès éventuel de bisulfite
20 par l'iode et on conclut à la nécessité d'ajouter 2,7 g d'acétaldéhyde.

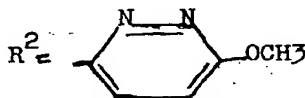
On charge alors 0,4 mole de sulfanilamide. La dissolution est complète à 58°C. On ajuste le pH à 7, filtre sur noir, lave par 10 ml d'eau distillée et évapore à sec.

- 25 On obtient 188 g d'un produit blanc, couleur au photocolorimètre Lange à 410 μ m : 5, solubilité dans l'eau supérieure à 200 g par 100 ml à 4°C.

Exemples 15, 16 et 17 -

- On remplace les 0,8 mole d'acétaldéhyde de l'exemple 14 par
30 0,4 mole de glyoxal en solution à 40 % ou 0,8 mole de formol en solution à 30 % ou 0,8 mole de chloral en solution. On obtient les dérivés I correspondants, solubles à raison de plus de 100 g par 100 ml à 5°C pour le glyoxal à pH 6,1, de 200 g par 100 ml à 95°C et de 500 g par 100 ml à 9°C pour le formol à pH 7,3 respectivement.

35 Exemple 18 -



- On charge dans 54 g d'une solution de bisulfite de soude en
40 contenant 0,2 moles, 33,6 g de pipéronal cristallisé à température

ordinaire. On ajoute 50 ml d'eau et porte à 80°C. La combinaison bisulfite se dissout.

On ajoute à la même température 0,1 mole de sulfaméthoxy-pyridazine. La dissolution est rapide. Le pH s'abaisse à 5, on le remonte à 7 par 30 g d'une solution de soude à 6,4 %.

Par le traitement habituel, on obtient une masse jaune clair dont la solubilité est supérieure à 100 % à 5°C dans l'eau.

Absorption de la solution à 10 % : 75 à 410 mμ

Exemple 19 -

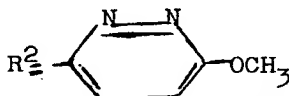
10



A une solution de 54 g de bisulfite contenant 0,2 mole, on ajoute 30,4 g de vanilline dissoute dans 608 g d'eau à 50°C.

On ajoute à 29°C, 0,1 mole de sulfamide. La dissolution a lieu à 100°C. Le pH est de 3,9 on le remonte à 7,3 et traite comme précédemment pour obtenir 78 g d'un produit jaune foncé dont la coloration dans les conditions précitées est de 95 et la solubilité supérieure à 100 g/100 ml à 4°C dans l'eau comme dans le sulfoxyde de diméthyle.

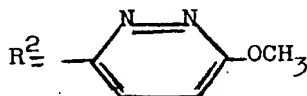
Exemple 20 -



A 28 g d'une solution de bisulfite de soude contenant 0,1 mole, on ajoute 17,2 g de 3,7 - diméthyl - 7 - hydroxy octanal entre 16 et 48°C. On ajoute alors 0,05 mole du sulfamide. La dissolution a lieu à 80°C.

Le traitement habituel fournit 42 g d'un produit jaune très pâle dont la coloration dans les conditions précitées est de 89 et la solubilité dans l'eau ou le sulfoxyde de diméthyle supérieure à 100 g/100 ml à 4°C.

Exemple 21 -



35

Dans une solution de 54 g de bisulfite de soude en contenant 0,2 mole, on coule sous azote, 0,2 mole de parafluorobenzaldéhyde à 50°C. La combinaison bisulfite cristallise et il est nécessaire d'ajouter 150 ml d'eau pour obtenir sa dissolution.

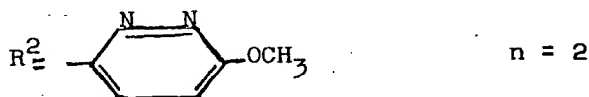
40

On ajoute 28 g du sulfamide et porte à 72°C pour obtenir la

dissolution. Le pH est alors de 5,5.

On traite comme à l'ordinaire pour obtenir 66 g d'un produit d'aspect cristallin jaune clair dont la coloration dans les conditions précitées est de 80; la solubilité est supérieure à 100 g dans 100 ml d'eau ou de sulfoxyde de diméthyle à 4°C.

Exemple 22 -



On dissout 30,82 g de la double combinaison bisulfite du glutaraldéhyde dans 90 ml d'eau à 50°C.

On ajoute 28,02 g du sulfamide. La dissolution a lieu à 95°C à pH 4,9.

Le traitement habituel fournit une masse soluble à plus de 200 % à 5°C dans l'eau et à plus de 100 % à 20°C dans le sulfoxyde de diméthyle.

Exemples 23 et 24 -



Dans une solution de 56,4 g de bisulfite de soude, on coule la quantité équimoléculaire de pyridine - 3 carboxaldéhyde (0,2 mole) on ajoute 50 ml d'eau pour éviter la cristallisation de la combinaison bisulfite à 36°C. On charge 0,1 mole de sulfaméthylthiazole à cette température et monte progressivement à 90°C, température à laquelle a lieu la dissolution. Le pH est de 5,3, on l'ajuste à 7 et traite comme précédemment pour obtenir 68 g d'un produit soluble à plus de 200 g/100 ml à 5°C dans l'eau et à plus de 130 % à 20°C dans le sulfoxyde de diméthyle.

Le même essai peut être répété avec le pyridine - 4 carboxaldéhyde. On obtient un résultat semblable.

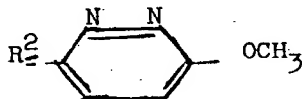
Exemple 25 -

Dans l'exemple précédent, on remplace les pyridines carboxaldéhydes par l'aldéhyde isobutyrique.

La dissolution a lieu à 78°C. Le pH est alors de 3,5.

Après ajustage, on obtient 56 g d'un produit soluble à plus de 200 % à 5°C dans l'eau et à plus de 130 % à 20°C dans le sulfoxyde de diméthyle.

Exemple 26 -

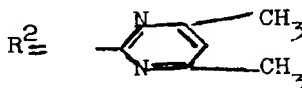


Dans une solution contenant 0,05 mole de bisulfite de soude, on coule à 20°C du pivaldéhyde (0,05 mole).

On ajoute 0,025 mole du sulfamide. La dissolution a lieu à 90°C, sauf un léger insoluble (0,12 g).

5 On ajuste le pH, concentre dans des conditions aussi douces que possible, pour obtenir 13 g d'un produit donnant une solution aqueuse instable.

Exemple 27 -



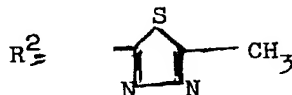
A une solution de 0,1 mole de bisulfite de soude pesant 27,5 g, on ajoute 22,5 g d'une solution à 40 % de glycinaldéhyde. On contrôle l'excès de bisulfite ce qui conduit à ajouter 2,5 g de la solution précédente. On porte à reflux, il reste un insoluble 15 qui ne disparaît pas même par dilution par 100 ml d'eau et par ajustage du pH à 7. Après refroidissement, on filtre. L'insoluble ne représente que 0,6 g.

Le filtrat, évaporé dans les conditions précédentes, fournit 27 g d'un produit cristallin jaune (couleur 96) dans les conditions 20 précédentes soluble à plus de 200 % à 4°C dans l'eau et dans le sulfoxyde de diméthyle à 30°C (masse vitreuse à 20°C).

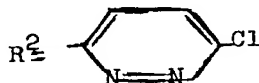
Exemples 28 et 29 -

Dans les essais 23 et 24, on a remplacé le sulfanilamide dans lequel

25



par celui dans lequel



pour obtenir un produit jaune de solubilité dans l'eau supérieure à 100 g pour 100 ml à 5°C (coloration 82).

Exemple 30 -

On dissout 330 g du dérivé de l'exemple 1 dans 1 litre d'eau. 35 On obtient une composition qu'on peut injecter par voie intra-veineuse aux bovins à raison de 8 g en une seule fois sans provoquer de fatigue, ni de variation du rythme cardiaque. Des résultats remarquables ont été obtenus in vivo contre la lymphangite et le panaris interdigité des bovins. C'est ainsi qu'on a administré 150 ml d'une 40 solution à 33 % du composé de l'exemple 1 par voie intra-veineuse à

deux boeufs atteints de lymphangite. On n'a observé aucune modification du rythme cardiaque, aucune réaction secondaire. L'un des boeufs guérit en 4 jours. Les lésions de l'autre ont diminué (oedème moindre). On pratique une seconde injection sur ce dernier. 4

5 jours plus tard, on constate qu'il est guéri.

Une vache de 8 ans présentait un panaris interdigité. Son cas était considéré comme désespéré. On lui a administré 150 ml d'une solution à 33 % du composé de l'exemple I par voie intra-veineuse. La vache a été guérie en trois jours.

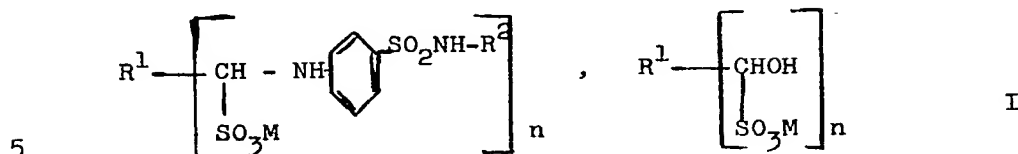
10 Une vache de 11 ans présentait un panaris interdigité grave compliqué d'arthrite phalangienne. Il y avait éclatement de l'espace interdigité. On a administré 180 ml de la solution précédente. La vache est en voie de guérison 3 jours plus tard.

Le dérivé de l'exemple 1 n'est pas toxique. La DL_{50} est de 4 g par kilo chez la souris et le rat.

Ce composé peut également être administré par voie orale.

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Dérivés de sulfamide de formule :



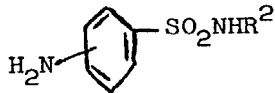
dans laquelle n est un nombre entier, M est un métal alcalin, R¹ a une valence égale à la valeur de n et est un groupe alcoyle, furfuryle, pyridinyle, aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants halogènes, alcoyle, ^{alcoxy}/amino, parahydroxy ou métahydroxy par rapport à l'une de ses liaisons au reste de la molécule ou un groupe polyvalent dérivant des groupes monovalents précités, R² est l'hydrogène ou un groupe pyrimidyle disubstitué par des substituants alcoyle, alcoxy, hydroxy ou par des halogènes, un groupe pyridazinyle, thiofurazannyle, thiazolyle ou thiadiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants précités.

2 - Dérivés suivant la revendication 1 dans lesquels n est égal à 1 ou 2.

3 - Dérivés suivant la revendication 1 dont les radicaux alcoyle, les portions alcoyliques des radicaux alcoxy et les substituants polyvalents qui leur correspondent figurant dans la formule I sont des radicaux inférieurs.

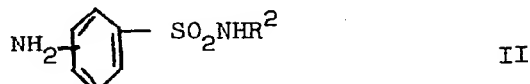
4 - Dérivés suivant la revendication 1 dans lesquels R¹ est un groupe aryle, notamment phényle.

5 - Dérivés suivant la revendication 1, dans lesquels R¹(CHO)_n est l'acétaldéhyde, la vanilline, le furfural, le parachlorobenzaldéhyde, le métachlorobenzaldéhyde, le 2, 4 dichlorobenzaldéhyde, le téréphtaldéhyde, le pipéronal, le 3,7- diméthyl - 7 hydroxy octanal, le parafluorobenzaldéhyde, le glutaraldéhyde, un pyridine - carboxaldéhyde, l'isobutyraldéhyde, le pévaldéhyde ou le glucinaldéhyde et

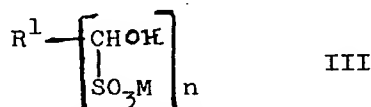


est le sulfanilamide, le N1 - (6-chloro 3 - pyridazinyl) sulfanilamide, le N1 - (4,6 - diméthyl - 2-pyrimidyl) sulfanilamide, le N1 - (5- méthyl 1, 3, 4 - thiadiazole 2 yl) sulfanilamide, le N1-2 thiazolylsulfanilamide, le N1-2 thiazolylsulfanilamide, le sulfaméthylthiazole, le sulfaméthylthiazole ou le N1 - (6-méthoxy - 3 pyridazinyl) sulfanilamide.

6 - Procédé de préparation des dérivés de la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une mole d'un sulfamide de formule :



5 sur $\frac{2}{n}$ moles d'aldéhyde bisulfite de formule :



n, M, R¹ et R² ayant les significations données à la revendication 1.

7 - Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction entre 50 et 105°C et en solution, notamment en solution aqueuse.

8 - Dérivés de sulfamide qui sont les produits de réaction d'une mole de sulfanilamide avec deux moles de formol ou de chloral ou avec une mole de glyoxal.

9 - Un médicament utilisable en particulier comme antibactérien caractérisé en ce qu'il comprend un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1, 5 ou 8.

10 - Une composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé suivant les revendications 1, 5 ou 8 en solution dans un solvant pharmaceutiquement administrable, à un pH pratiquement neutre.